

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10324642  
PUBLICATION DATE : 08-12-98

APPLICATION DATE : 26-03-98  
APPLICATION NUMBER : 10079613

APPLICANT : MEIJI SEIKA KAISHA LTD;

INVENTOR : YAMADA MASAHIKO;

INT.CL. : A61K 47/36 A23L 1/304 A61K 31/66 // A61K 38/00

TITLE : COLIC DELIVERY COMPOSITE

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composite, safe in prolonged administration and capable of delivering an orally ingested active ingredient only to the colon without elution before arrival thereof at the colon.

SOLUTION: This colic delivery composite comprises an active ingredient (e.g. phytins, bifidus bacteria, antioxidant substances or peptides), a core substance containing the active ingredient, an inner layer, coating the core substance and containing a chitosan ( $\beta$ -1,4-poly-D-glucosamine) and having 1-1,000  $\mu$ m membrane thickness and an outer layer, containing a gastric acid-resistant material (e.g. a wheat gliadin or a zein) and having 5-300  $\mu$ m membrane thickness. The core substance may be formed of only the active ingredient or together with another excipient (e.g. sugar, starch, cellulose or lactic acid). The daily intake of the objective composite as a preventing agent for carcinoma of the colon is preferably 1-1,000 mg expressed in terms of phytins.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-324642

(43) 公開日 平成10年(1998)12月8日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

B

A 2 3 L 1/304

A 2 3 L 1/304

A 6 1 K 31/66

A 6 1 K 31/66

// A 6 1 K 38/00

A D U

37/02

A D U

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平10-79613

(22) 出願日 平成10年(1998) 3月26日

(31) 優先権主張番号 特願平9-73599

(32) 優先日 平9 (1997) 3月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 富 永 滋

埼玉県坂戸市千代田5-3-1 明治製菓

株式会社生物科学研究所内

(72) 発明者 滝 沢 登志雄

埼玉県坂戸市千代田5-3-1 明治製菓

株式会社生物科学研究所内

(72) 発明者 山 田 昌 彦

東京都中央区京橋2-4-16 明治製菓株

式会社内

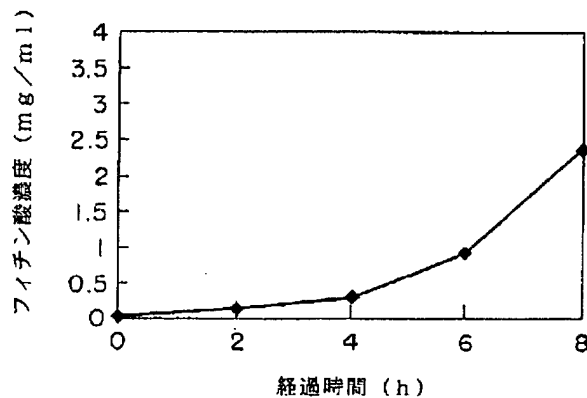
(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

(54) 【発明の名称】 大腸送達性構造体

(57) 【要約】

【課題】 長期間の連用においても安全で、経口摂取した有効成分を大腸への到達以前に溶出させることなく大腸へ送達することができる構造体の提供。

【解決手段】 有効成分を含有する中心体と、この中心体を被覆するキトサンを含んでなる内層と、この内層を被覆する胃酸耐性材料を含んでなる外層とからなる構造体によれば、有効成分を大腸にのみ送達できる。更に全ての成分を食品または食品添加物からなるものとするこゝとで長期間の連用においても安全なものとするこゝとができる。有効成分として、鉄カチオン捕捉能を有する物質、特にフィチン類を選択したとき、大腸ガンの予防剤となる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】有効成分と、該有効成分を含有する中心体と、該中心体を被覆するキトサンを含んでなる内層と、該内層を被覆する胃酸耐性材料を含んでなる外層とを含んでなる、前記有効成分を大腸へ送達するための構造体。

【請求項2】前記胃酸耐性材料がツェインである、請求項1に記載の構造体。

【請求項3】有効成分が鉄カチオン捕捉能を有する物質である、請求項1に記載の構造体。

【請求項4】鉄カチオン捕捉能を有する物質がフィチン類である、請求項3に記載の構造体。

【請求項5】内層および／または外層がさらに耐水性付与剤を含んでなるものである、請求項1に記載の構造体。

【請求項6】内層が耐水性付与剤として食物繊維類を含んでなるものである、請求項5に記載の構造体。

【請求項7】内層の膜厚が1～1000μmであり、外層の膜厚が5～300μmである、請求項1に記載の構造体。

【請求項8】全ての成分がヒトへの安全性が確認されている物質である、請求項1に記載の構造体。

【請求項9】全ての成分が食品および／または食品添加物である、請求項8に記載の構造体。

【請求項10】鉄カチオン捕捉能を有する物質を含有する中心体と、該中心体を被覆するキトサンを含んでなる内層と、該内層を被覆する胃酸耐性材料を含んでなる外層とを含んでなり、全ての成分がヒトへの安全性が食経験から確認されている物質である、大腸ガンの予防剤。

【請求項11】鉄カチオン捕捉能を有する物質がフィチン類である、請求項10に記載の予防剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

## 発明の分野

本発明は、経口摂取した有効成分を大腸到達以前に溶出させることなく大腸へ送達するための構造体(Composite)、およびそれを用いた有効成分を大腸に送達する方法に関する。

## 【0002】背景技術

大腸ガンは欧米における主要なガンの一つである。さらに大腸ガンは日本においても、食生活の欧米化に伴い、近年増加の一途をたどっている。大腸ガンの発生は食事指導により危険を軽減することが可能であると考えられている。しかし、実際には専門知識ならびに長期にわたる実践が必要であり容易ではない。また、薬品または食品の摂取による予防は長期に渡る継続的なそれらの摂取が必要であるため、通常の医薬品にも増して高度な安全性が要求される。

【0003】一方で、大腸ガン発生の機序が近年明らか

になりつつある。大腸内に存在する鉄カチオンが触媒となり過酸化脂質を発生させ、遺伝子の損傷ひいては細胞のガン化を促進するという機作が発症の一因であると言われている。故に鉄カチオンを大腸内で無害化することが大腸ガン予防の核心と考えられる。

【0004】鉄カチオンを無害化する性質を有し、かつ食経験が豊富な成分を種々検討した結果、本発明者らの一部は、食品中に広く存在し、疫学的、細胞学的研究によりその有用性が確認されているフィチン類が、鉄カチオンを大腸内で無害化するのに有効であろうとの知見を得ている(Cereal Chemistry, 5916, 525, 1982)。フィチン類の鉄カチオン捕捉能に基づく強い過酸化脂質抑制は、大腸ガン予防作用の核心をなす作用である(Molecular Medicine, 33(4), 404, 1996)。

【0005】しかしながらフィチン類はミネラル吸収阻害作用を有することでも知られており、多量に摂取した場合の有害性が指摘されている。このため、フィチン類を、鉄、カルシウムなどのミネラルの主要な吸収部位である小腸上部を無害なままに通過させ、作用部位である大腸において放出、吸収させるような構造体が求められている。

【0006】フィチン類以外にも、大腸にのみ送達されることが望ましい成分がある。例えば、ビフィズス菌、抗酸化物質、ペプチド類などが挙げられる。

【0007】大腸に有効成分を送達可能にする構造体としては様々な形態のものが報告されている。例えばカプセル形態のもの(特開平4-41422号、特開平4-225922号、特開平6-179618号、特開平7-327634号)、単層コーティングのもの(特開平4-368321号、特開平7-2701号)、キトサンと特殊なポリマーでコーティングを行うもの(特開平3-34927号、特開平4-69333号、特開平4-217924号)がある。しかしながら、いずれも更なる改善の余地を残すものであるといえる。

【0008】したがって、長期間の連用時においても安全で、経口摂取した有効成分を対象部位への到達以前に溶出することなく大腸へ送達することのできる構造体が依然として求められているといえる。

## 【0009】

40 【発明の概要】本発明者らは、今般、有効成分を含む中心体をキトサンを含む内層によりまず被覆し、さらにこれを耐胃酸性材料を含んでなる外層で被覆した構造体が、有効成分を大腸にのみ有効に送達できるとの知見を得た。本発明は、かかる知見に基づくものである。

【0010】従って、本発明は、長期間の連用においても安全で、経口摂取した有効成分が大腸への到達以前に溶出することなく大腸へのみ送達される構造体の提供をその目的としている。

【0011】さらに本発明は、経口摂取した有効成分を大腸への到達以前に溶出させることなく大腸へのみ送達

する方法の提供をその目的としている。

【0012】そして、本発明による構造体は、有効成分を大腸へ送達するためのものであって、有効成分と、該有効成分を含有する中心体と、該中心体を被覆するキトサンを含んでなる内層と、該内層を被覆する胃酸耐性材料を含んでなる外層とを含んでなる。

【0013】さらに、本発明による方法は、有効成分をヒトを含む動物の大腸にのみ選択的に送達させる方法であって、前記有効成分を含有する中心体と、該中心体を被覆するキトサンを含んでなる内層と、該内層を被覆する胃酸耐性材料を含んでなる外層とを含んでなる構造体をヒトを含む動物に経口的に投与する工程を含んでなるものである。

【0014】本発明による構造体は、中心体に含有する有効成分を胃ないし小腸では溶出させず、大腸に到達して初めて溶出させる性質を有する。そのため、有効成分を消化管に接触することなく目的部位である大腸に送達することができる。

【0015】胃酸耐性材料を含む外層によりキトサンの胃酸による分解を防止し、かつキトサンを含む内層により小腸での有効成分の溶出を防止する。その後、大腸において、腸内微生物の作用および浸透圧による経時的な水の浸入によりキトサンが弛緩、分解され、それによって大腸内で初めて有効成分が溶出されると考えられる。

【0016】内層が含むキトサンは、毒性が無く、既に多くの食品、化粧品などに利用がなされ、ヒトへの安全性が確認されている物質である。中心体、内層のキトサン以外の成分、および外層をヒトへの安全性が確認されている物質で構成することで、長期間の連用が可能な、極めて安全性の高い構造体を得ることができる。これは本発明の大きな利点である。

【0017】

【発明の具体的説明】

#### 定義

本明細書において、「ヒトへの安全性が食経験から確認されている物質」とは、例えば「食品」および「食品添加物」を意味する。この「食品」および「食品添加物」については、食品衛生法のもと定義されている物質を意味する。

【0018】構造体

#### 有効成分並びに中心体およびその製造

本発明による構造体の中心体が含有する有効成分としては、大腸へ直接送達することが望ましい成分が挙げられる。有効成分は、固体であっても、液体であってもよい。さらに、その成分はヒトへの安全性が確認されている物質、特に食品および食品添加物であることが好ましいが、それらに限定されるものではない。

【0019】大腸へ直接送達することが望ましい成分の例としては、大腸ガンの治療または予防のための鉄カチオン捕捉剤、特にフィチン類が挙げられる。上記したよ

うに、フィチン類は小腸においてミネラル吸収阻害するおそれがある。本発明による構造体によれば、このフィチン類を小腸において放出することなく、大腸にのみ送達し、放出出来る。よって、フィチン類を有効成分とする本発明による構造体は大腸ガンの予防剤として有用である。フィチン類を有効成分とする大腸ガンの予防剤についての詳細については後記する。

【0020】さらに、好ましい有効成分の例としては、ビフィズス菌、抗酸化物質、ペプチド類などが挙げられ、これらの一種または二種以上の混合物を用いることができる。

【0021】中心体は、有効成分のみから、または他の賦形剤とともに形成されてよい。賦形剤もまたヒトへの安全性が確認されている物質、特に食品および食品添加物であることが好ましい。賦形剤の例としては、砂糖、デンプン、セルロース、乳糖などが挙げられる。特に、有効成分または有効成分含有濃縮物が液体である場合は、セルロース、乳糖などの利用が好ましい。

【0022】また、中心体は他の成分を含んでなることができ、そのような成分の例としては、酸化防止剤（例えば、ビタミンC、ビタミンE）および水分活性抑制剤（例えば、デンプン、ニストース）などが挙げられる。これら成分もまたヒトへの安全性が確認されている物質、特に食品および食品添加物であることが好ましい。

【0023】中心体は粒状物の形態であることが好ましく、造粒は当該技術分野で慣用されている方法によって実施されてよい。中心体の大きさは適宜決定されてよいが、例えば1~10mm程度の大きさが好ましい。

【0024】中心体の有効成分量、すなわち賦形剤および他の成分の量は特に限定されないが、有効成分がフィチン類の場合、10重量%以上、望ましくは30~95重量%であるのが好ましい。

#### 【0025】内層およびその製造

本発明による構造体の内層はキトサンを含んでなる。キトサンは、キチンを濃アルカリ溶液で処理して得られる脱アセチル化物で、 $\beta$ -1, 4-ポリ-D-グルコサミンである。キトサンの分子量は特に限定されないが、本発明の好ましい態様によれば、1万~100万程度が好ましく、より好ましくは10万~50万程度である。また、脱アセチル化度については、好ましくは30~100%であり、より好ましくは65~95%である。

【0026】この内層はキトサン溶液を中心体の表面にコーティングし、キトサンの膜として形成されてよい。具体的には、キトサンを希酸溶液（酢酸、クエン酸、リンゴ酸などが好ましい）に溶解して1~10%程度の溶液とし、この溶液を中心体表面に噴霧し、乾燥させてキトサンの膜を形成してよい。この操作は、フィルムコーティング装置などの当業界で周知のコーティング手法により実施されてよい。

【0027】本発明の好ましい態様によれば、上記のキ

トサン溶液は他の成分を含むことが出来る。例えば、内層の耐水性を高めるために耐水性付与剤を含んでなることができる。耐水性付与剤の例としては、既知の可塑性として知られているグリセリン、プロピレングリコール、シュガーエステル類などを添加することができる。また、本発明の別の好ましい態様によれば、小麦ふすま、とうもろこし繊維などの食物繊維類を、耐水性成分としてキトサンに対して20～200重量%添加することが出来る。

【0028】この内層の厚さは適宜決定されてよいが、好ましくは1～1000 $\mu$ m程度であり、より好ましくは100～300 $\mu$ m程度である。

#### 【0029】外層およびその製造

本発明による構造体は、上記内層の上に胃酸耐性材料を含んでなる外層を有する。胃酸耐性材料の例としては、当該技術分野において胃において内容物を保護し得る皮膜材料、すなわち小腸内のプロテアーゼ分解性、胃酸抵抗性を有し、膜形成性を有する物質であれば特に限定されないが、この成分もまたヒトへの安全性が確認されている物質、特に食品および食品添加物であることが好ましい。具体的には、酸化防止剤、腸溶性コーティング等を目的とする食品用被覆剤として使用されている材料が好ましい。

【0030】このような胃酸耐性材料の好ましい例としては、小麦グリアジン、ツェインなどのプロラミン蛋白類、油脂類などがあげられる。とりわけ、皮膜強度、入手の容易さなどの観点から、ツェインの利用が最も好ましい。ツェインはゼイン(zein)とも呼ばれ、トウモロコシ胚乳に多く含まれる非水溶性蛋白質であり、プロリンやグルタミン酸に富むがトリプトファンとリジンを含

まないことが知られている成分である。

【0031】この外層は、胃酸耐性材料の溶液を内層表面にコーティングし、乾燥させて膜化することで形成されてよい。例えば、胃酸耐性材料としてツェインを用いる場合、ツェインをエタノールに溶解して1～15%の溶液とし、内層と同様に形成されてよい。

【0032】さらに皮膜形成補助剤として、外層の耐水性を高めるために内層の場合と同様の耐水性付与剤を添加することができる。

【0033】外層の膜厚は適宜決定されてよいが、5～300 $\mu$ m程度が好ましく、より好ましくは10～50 $\mu$ m程度である。

【0034】本発明による構造体は粒剤の形状を基本とするが、本発明による効果が損なわれない限りその形状は問わない。また、必要に応じて着色、糖衣掛け処理、他の構造体の構成部分として利用するなどの組み合わせ使用も可能である。

#### 【0035】大腸への有効成分の送達法／大腸ガンの予防

上記のように本発明による構造体は、有効成分を大腸に

のみ選択的に送達することができる。従って、本発明によれば、有効成分を大腸にのみ選択的に送達する方法が提供される。

【0036】さらに、有効成分として鉄カチオン捕捉剤、特にフィチン類を用いた場合、本発明による構造体は、大腸ガンの予防剤として有用なものとなる。従って、本発明によれば、大腸ガンの予防剤が提供される。さらに別の観点からは、本発明によれば、この予防剤を経口的に投与する工程を含んでなる、大腸ガンの予防方法が提供される。

【0037】本明細書においてフィチン類とは、フィチン酸およびその塩を意味し、フィチン酸はイノシトールにリン酸が結合した構造を有するEDTAと並ぶ強力なキレート剤である。リン酸基はイノシトールに4～6残基結合し、その数を増すに従いキレート能が強力になる。具体的にはイノシトール6リン酸およびその金属塩、イノシトール5リン酸およびその金属塩、イノシトール4リン酸およびその金属塩などの化合物、あるいはこれらの化合物を10重量%以上の濃度で含有する濃縮物などをあげることができる。例えばフィチン(イノシトール6リン酸のカルシウム・マグネシウム塩)、フィチン酸などがこれに該当する。なお、リン酸残基数が3以下である場合、または濃縮物で化合物濃度が10重量%未満である場合には、キレート能が低いため十分な効果が期待出来ないことがあるが、これらフィチン類の利用も本発明の範囲に含まれる。

【0038】大腸ガンの予防のための本発明による構造体の摂取量は、フィチン類換算で1～1000mg/日程度が好ましい。

【0039】さらに、フィチン類は大腸ガンの治療、さらには前立腺ガン、乳ガン、および肝ガンの予防および治療にも有効であることが知られている。従って、本発明によれば、大腸ガンの治療剤、さらには前立腺ガン、乳ガン、および肝ガンの予防剤および治療剤が提供される。さらに、本発明によれば、これら治療剤または予防剤を経口的に投与する工程を含んでなる、大腸ガンの治療方法、さらには前立腺ガン、乳ガン、および肝ガンの予防方法および治療方法が提供される。

#### 【0040】

【実施例】以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0041】実施例1

##### (1) 構造体の製造

セルロースと乳糖を含有する核に、セルロースとフィチン酸を散布し、乾燥させながら付着させ、40重量%のフィチン酸を含有する直径4.7mmの粒剤を中心体として得た。この粒剤400gに、可塑性剤としてのグリセリンを0.8%含有する3.5重量%のキトサン水溶液1400gを噴霧しながら乾燥させ、粒剤表面に約130 $\mu$ mの厚みでキトサン層(内層)を有する粒剤を得た。

続いて、可塑剤としてのグリセリンを0.8%含有するツェインを、5.9重量%の濃度で80%エタノール水溶液に溶解した液を用意し、この液350gを、前記粒剤300gに噴霧しながら乾燥させ、45 $\mu$ mの厚みでツェイン層（外層）を形成した。

#### 【0042】（2）評価試験

上記で製造した構造体を、人工消化液中で1往復/秒の速度で軽く振盪し、人工消化液中のフィチン酸の濃度を測定した。人工消化液として、試験開始後2時間目までは人工胃液A（日本薬局方第1液に16重量%のペプシン（和光純薬製）を溶解したもの）を、2時間目以後は人工腸液B（日本薬局方第2液に0.1重量%のトリブシン（シグマ製、TypeIII from Bovine Pancreas）および0.1重量%のキモトリブシン（シグマ製、TypeII from Bovine Pancreas）を溶解したもの）を使用した。

【0043】結果は図1に示される通りであった。フィチン酸は6時間目から溶出が始まり、8時間目でその濃度はさらに上昇した。これはヒトの消化管内で小腸を通過し、大腸を到達した時点に相当し、大腸崩壊性がある構造体であることが示された。

#### 【0044】実施例2

##### （1）構造体の製造

実施例1に準じて、次のようにして構造体を製造した。セルロースと乳糖を含有する核に、まずアセトアミノフェンを、さらにその外層にセルロースとフィチン酸をそれぞれ散布しながら乾燥させ付着させて、40重量%のアセトアミノフェンを含有する直径4.7mmの粒剤を作成した。なおここで、アセトアミノフェンは粒剤の中心体の水溶性成分の血中への移行を高感度で測定するために使用したものである。またフィチン酸は、アセトアミノフェンとキトサンが直接接触することでキトサンのコーティング状態が変化してしまうことを防ぐ目的で使用したものである。さらに、レントゲン写真による粒剤の経時変化を観察するために、アセトアミノフェンに代えて硫酸バリウムを使用して、27重量%の硫酸バリウムを含有する直径4.7mmの粒剤を作成した。さらに、この粒剤に実施例1と同様の方法で、キトサンおよびツェインの皮膜を同様に形成させた。

#### 【0045】（2）評価試験

上記のようにして得られた構造体の各15粒を、体重13.8kgのビーグル犬に同時に投与し、ビーグル犬の血中アセトアミノフェン濃度および腹部レントゲン写真

を撮影した。レントゲン写真は、胃、小腸、大腸上部、および大腸下部であり、投与直後、投与後2時間、4時間、6時間、および8時間目に撮影を行った。

【0046】血中アセトアミノフェン濃度は図2に示される通りであった。また、レントゲン写真は図3～図8に示されるとおりであった。

【0047】レントゲン写真から構造体が大腸に到達し始めたことを確認できる試験開始4～6時間後に、図2に示されるように血中アセトアミノフェン濃度が大きく上昇し、中心体の内容物が血中に移行したことが示された。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】人工消化液中における本発明による大腸送達性構造体からの、フィチン酸の溶出量の経時変化を示すグラフである。

【図2】アセトアミノフェンを含む本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の、血中アセトアミノフェン濃度の経時変化を示すグラフである。

【図3】本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の腹部レントゲン写真であり、撮影時間は投与直後、撮影部位は胃～小腸および大腸上部である。

【図4】本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の腹部レントゲン写真であり、撮影時間は投与2時間後、撮影部位は図4Aは胃～小腸および大腸上部であり、図4Bは小腸、大腸上部～大腸下部である。

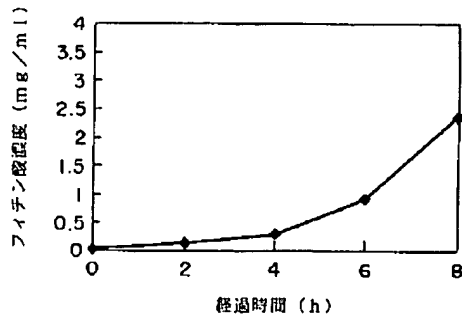
【図5】本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の腹部レントゲン写真であり、撮影時間は投与4時間後、撮影部位は図5Aは胃～小腸および大腸上部であり、図5Bは小腸、大腸上部～大腸下部である。

【図6】本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の腹部レントゲン写真であり、撮影時間は投与6時間後、撮影部位は図6Aは胃～小腸および大腸上部であり、図6Bは小腸、大腸上部～大腸下部である。

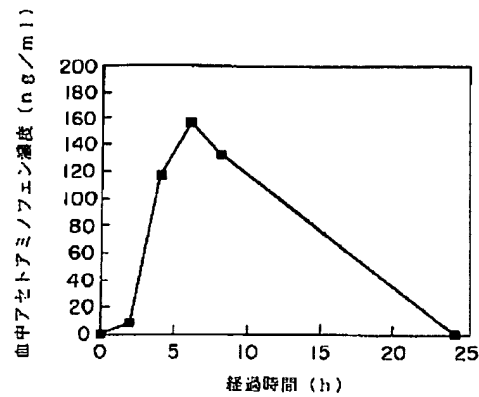
【図7】本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の腹部レントゲン写真であり、撮影時間は投与8時間後、撮影部位は図7Aは胃～小腸および大腸上部であり、図7Bは小腸、大腸上部～大腸下部であり、図7Cは大腸下部である。

【図8】本発明による大腸送達性構造体をビーグル犬に投与した時の腹部レントゲン写真であり、撮影時間は投与24時間後、撮影部位は大腸下部である。

【図1】



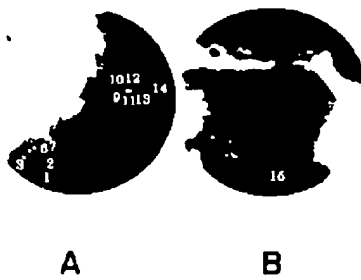
【図2】



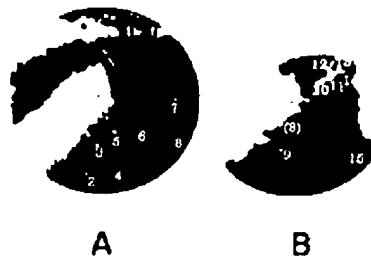
【図3】



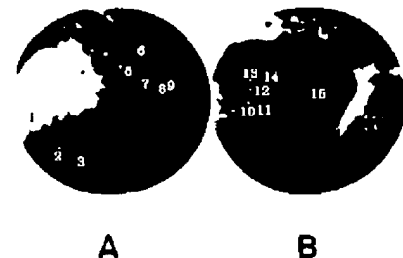
【図4】



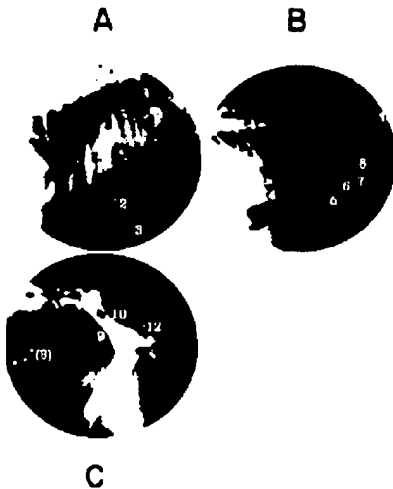
【図5】



【図6】



【図7】



【図8】



【手続補正書】

【提出日】平成10年4月3日

【手続補正1】

【補正対象書類名】図面

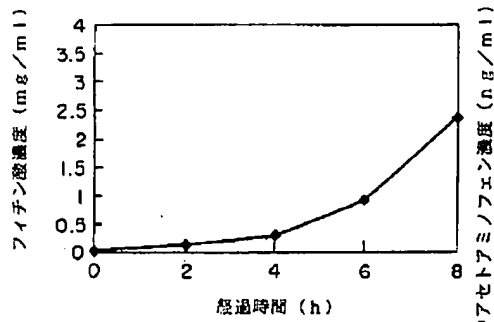
【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

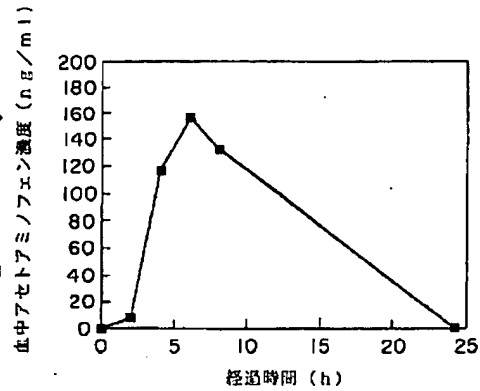
【補正内容】

BEST AVAILABLE COPY

【図1】

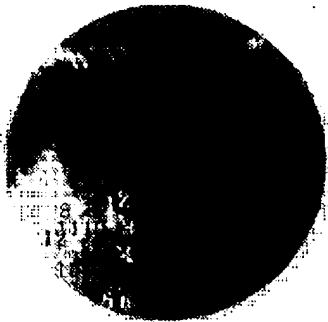


【図2】



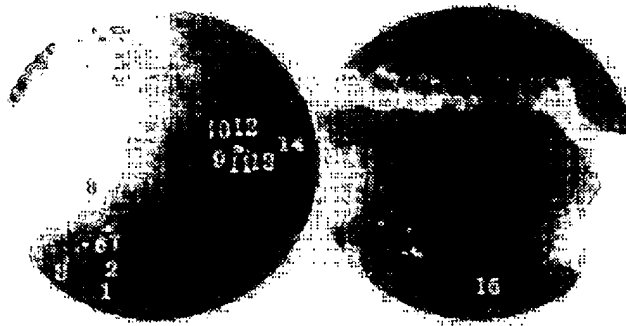
【図3】

図面代用写真



【図4】

図面代用写真



A

B

【図8】

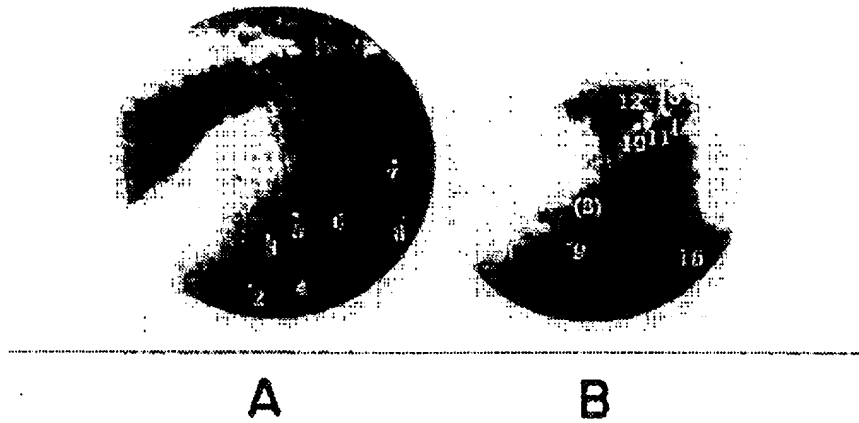
図面代用写真





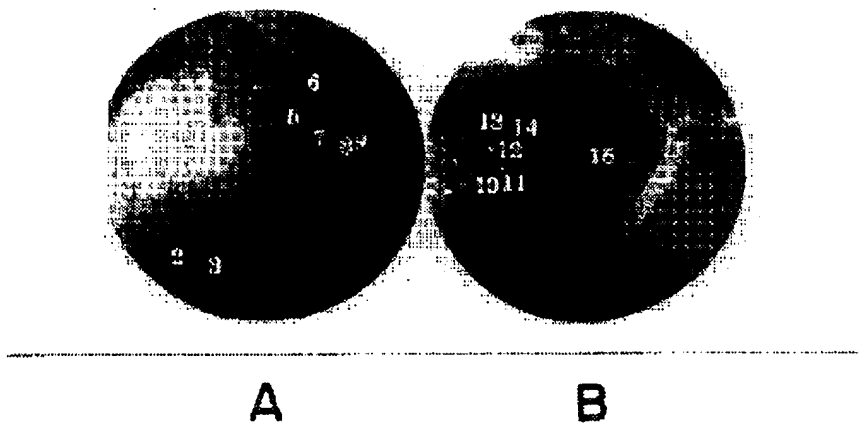
【図5】

図面代用写真



【図6】

図面代用写真



【図7】

図面代用写真

